

COVID-19 が治験に及ぼす影響について

－統計解析・データマネジメントの視点－

2020年5月11日

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
データサイエンス部会

世界中で大混乱をもたらしている COVID-19 の影響が、実施中の治験にも及び始めています。実際に起き始めている問題の中には、すぐにも治験の実施に関わる方々によるアクションが必要なものもあり、治験の実施・管理上の問題やこれらに対処するためのお願いが、当委員会の臨床評価部会、日本 CRO 協会、日本 SMO 協会の連名で発出されているところです（「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大下における治験・臨床試験の実施・管理等について」、2020年4月17日）。一方で、統計解析に関わる問題は、今後しばらく時間が経過し、治験が終盤にさしかかった以降（治験終了後や承認審査の段階も含む）に表出する可能性があり、これに関連して統計解析計画やデータマネジメントにおいても対処しておくべき業務もありそうです。そこで、データサイエンス部会の運営幹事会では、統計解析やデータマネジメントの視点から、今後起こりうる問題やこれらへの対処についてまとめ、広く共有することといたしました。

ご存知のように、現在までに、日米欧の規制当局が COVID-19 に対する対応について通知等を発出しています。規制当局以外の団体でも検討を始めており、検討結果を公表し始めています^{1, 2, 3}。国際共同開発が多くなっている今日においては、規制当局だけでなく、これらの専門家集団による公表物を含めて、世界の動向を注意深く追跡していく必要があると考えています。

なお、本文書については、2020年5月現在の考えにより記載しています。今後の動向により必要に応じて変更する可能性がある点にご留意下さい。

私たちの基本的なスタンス

規制当局による製造販売承認の意思決定の基準（申請者にとっては、「承認のハードル」と言えるかもしれませんが）が、COVID-19 の影響によって緩められることは期待していません。治験の Integrity が維持されること、被験者の保護が保たれることについて妥協すべきではありません。重要なことは、承認の意

¹ CDISC によるもの ; <https://wiki.cdisc.org/display/COVID19/CDISC+Interim+User+Guide+for+COVID-19>

² MedDRA によるもの ; https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/ich_m1_ptc_wg-msso_communication_on_coronavirus-1_april_2020.pdf

³ SCDM (Society for Clinical Data Management)によるもの ; <https://scdm.org/covid-19-risk-areas-and-potential-impact-to-clinical-data/>

思決定において Critical な問題と Non-critical な問題をこれまで以上に切り分けることではないかと私たちは考えています。これは、従来、規制当局から要求されてきた事項（申請者がそう思い込んできた事項も含めて）の中で、承認の意思決定において、真に重要で妥協すべきでない事項と、平時における“あったほうがよい (Nice to have)” 程度の事項を峻別することと言えるかもしれません。また、頑健な承認の意思決定を損なわないために、COVID-19 に関連してどのような感度分析や補足的解析が必要となるか、そのためにどのようなデータ収集が必要になるかを周知させることが喫緊の課題であると考えます。これは潜在的リスクとして想定しておかねばならない巨大地震や噴火、COVID-19 の第 2 波、第 3 波、さらには COVID-19 よりも遥かに強力なウイルスパンデミックなどの将来の大災害時での対応への試金石ともいえる取り組みとなるはずです。

統計解析に関する問題

COVID-19 感染拡大により、被験者が治験薬投与を中止せざるをえなかったり、治験実施計画書で規定した評価が実施できなかったりするなど、試験計画時には想定していなかった様々な事象が発生することが考えられます。当初の計画通り解析すると、結果の解釈が困難になり試験自体の価値が大きく下がってしまう可能性もあります。よって、試験完了前に（二重盲検試験であれば盲検下で）、統計解析の内容を再検討する必要があると考えます。その際、試験目的に沿った当該試験で知りたい治療効果は何かという estimand⁴ に関係する点に着目するのが重要になります。また、試験計画の変更が必要になる場合も考えられ、その際には治験の integrity 維持に留意することが求められます。以下、[A] Estimand に関係するものと、[B]試験計画の変更に関係する統計解析に関する問題を示します。

[A] Estimand に関係するもの

- 「その試験で知りたい治療効果」を第一に考慮します。一般に、COVID-19 の感染拡大があっても、試験計画時に決めた「その試験で知りたい治療効果」そのものは変わらないと考えます。
- 「その試験で知りたい治療効果」を明確にするためには中間事象⁵の対応法を規定する必要があります。COVID-19 感染拡大により、試験開始時には想定していなかった中間事象が生じる可能性があるため、試験中であっても当該中間事象の対応法を考え、必要に応じて解析方法を変更します。中間事象の対応を検討するにあたり、疾患領域や、薬剤の特性、試験デザイン、試験実施地域などを考慮することが重要になります。
- 中間事象は、COVID-19 に被験者自身が感染して起こる中間事象と、感染リスクを避けるために行われる緊急措置や行為に起因する中間事象に大別できます。多くの場合（特に後者

⁴ Estimand：ICH では E9(R1)によって導入された考え方。2020 年 5 月 8 日現在日本では step 5 には至っていない。試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明。比較されている異なる治療状況下において同じ患者の結果がどのようになるかを集団レベルで要約するものである。

⁵ 中間事象：治療開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈や測定値の有無に影響を及ぼす事象

の場合には)、COVID-19による中間事象の影響が、「その試験で知りたい治療効果」に含まれないと考えられます。この時には仮想ストラテジー（「中間事象が発生しなかった」状況を考えます）を適応し、当該中間事象が発生しなかった治療効果を推測することが考えられます。一方で中間事象が「その試験で知りたい治療効果」に影響を与えると想定される場合は、当該中間事象の対応方法を特に慎重に検討する必要があります。

- COVID-19の感染拡大によっても「その試験で知りたい治療効果」は変わらないが、中間事象の対応法の検討によって、対象集団や変数（主要評価項目）に影響し得る可能性がある点に留意します。
- COVID-19感染拡大に関する影響の多くは、上記のような中間事象の対応で考慮できると考えられます。それでもなおCOVID-19感染拡大による欠測データ⁶が発生する可能性があります。中間事象の対応と同様に「その試験で知りたい治療効果」への影響について考慮し欠測データの解析方針を決定します。
- 例えば、中央評価が困難となり、欠測データの発生を抑えるために施設評価を利用する場合があるかもしれません。他にも、対面で行う計画であった被験者評価を新たにリモートやデジタルツールにより実施することもあるかもしれません。このような場合には、評価の正確度と精度を慎重に考慮し、どの値を主解析に用いるかなどを含め解析方法を事前規定することが重要になります。さらに、必要に応じて補足的解析を実施し、治療効果の理解に考察を加えるべきです。

[B] 試験計画の変更に関係するもの

- 想定以上の中間事象や欠測データが発生し、試験結果の理解に影響があるかもしれないことが認知されたときに、試験開始時点では計画していない中間解析が実施される可能性があります。その場合、中間解析の計画、手順などを中間解析実施前、あるいは中間解析に供するデータの確定前までに策定する必要があります。治験依頼者は、変更等を実施する前にさまざまなシナリオに対する影響分析を行うべきです。
- 解析計画を変更する場合に、試験実施計画書を改訂するか、解析計画書を改訂するかは課題となり得ます。変更が重大か、IRBの承認を要するか、参加医療機関への周知が目的か事前規定としての記録が目的かなど、それぞれの判断基準を考えておく必要があるかもしれません。
- 主要評価項目のデータ、重要な共変量データが十分に収集できない場合の解析計画の変更（評価項目の変更、解析に用いる統計モデルの変更、ゲートキーピング戦略の再構築、これらに伴う症例数再推定など）を許容するか否か、およびそれら判断の拠り所となる原則を考えておくべきです。

⁶ 欠測データ：規定した estimand の解析に対して意味があると考えられるが、収集されなかったデータ。

- 集団として COVID-19 関連の環境要因の影響を評価するために、COVID-19 に対する国や自治体によって施策が取られた前後での集計を行おうとすれば、かなり複雑な取り扱いになる可能性があります（特に国際共同治験の場合）。

データ収集やデータマネジメントに関する問題

- COVID-19 に関連するデータの収集方法に関して、有害事象の発現や中間事象の発生理由が COVID-19 に関連したもので、割付け治療に関連がないこと（あるいはその可能性が低いこと）を特定できるようデータ収集方法を変更する必要があるかもしれません。データ入力のルールの変更など運用でカバーするか、CRF/EDC を変更するか、あるいは追加の CRF を利用するなどの対応を検討すべきです。
- 有効性および安全性の評価に必須のデータを特定し、必要に応じて他の方法でのデータ収集を検討する場合があります。それには、上記の施設評価を利用する場合、電話や他のデジタルツールによって被験者からのデータを収集する場合などが考えられます。
- 来院の遅れ、EDC へのデータ入力の遅れ、SAE 報告の遅れの許容範囲について、許容されないものと許容されるものを再検討し、治験参加施設に周知させる必要があるかもしれません。また、データチェック（edit check）アルゴリズムを見直す必要も生じるかもしれませんし、データチェックによって COVID-19 によるプロトコル逸脱を明確にする必要があります。
- 治験参加施設が COVID-19 対応で治験業務にまで手が回らず、ALCOA 原則が守られないことが想定されます。リスク評価を通じて Critical なデータ/プロセスを明確化し、ALCOA 原則が順守されるべきデータ/プロセスの一層の明確化が必要になるかもしれません。
- オンサイト・モニタリング（On-site Monitoring）が制限あるいは禁止されたり、施設のスタッフがオンサイト・モニタリング対応のための時間を確保することができないなどにより現地での目視確認ができない場合が生じたりしています。このため質を担保するための方法の見直しが必要になる可能性があります。セントラル・モニタリング（Centralized Monitoring）への変更・拡大などを検討し、データベースの固定など重要なマイルストーンに近い場合には、データクリーニング計画の課題を評価する場合があります。
- 臨床試験で収集されたデータの SDTM へのマッピングについては、CDISC の COVID-19 タスクフォースで検討されており、それらが参考になります。一方で、ADaM については、データをどのように解析に用いるか次第で、データの ADaM への格納先、方法も変わり得ます。4 月から電子データ提出が必須となっている中、COVID-19 で新たに収集されたデータへの対応などさらなる負担となることが懸念されます。

以上